

Le neoplasie duodenali in sede extra-ampollare



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 21-25

Serafina Lattarulo, Ippazio Ugenti, Maria Alessandra Filograna,
Angela Pezzolla, Filippo Ferrarese, Gennaro Fabiano



Dipartimento di Scienze Chirurgiche Generali e Specialistiche (Direttore: Prof. T. Berardi)
Cattedra di Chirurgia Generale dell'Università di Bari.

Extra-ampullary duodenal tumours

The authors report on twelve cases of non-ampullary duodenal neoplasm and remark the rarity of this pathology. According to the literature, the traditional endoscopy is the mainstay diagnostic test, because of aspecific digestive symptoms, but the authors stress the importance of the "longue" endoscopy or endoscopy integrated with duodenography in non-responders patients who had non-diagnostic traditional endoscopy for neoplasm. Duodenocefalopancresectomy and segmentary duodenal resection are proposed by tumor site.

Better results for prognosis can be obtained only with an early diagnosis and radical surgical therapy, because of chemotherapy and radiotherapy don't improve survival.

KEY WORDS: Duodenal tumours, Endoscopic diagnosis, Surgical treatment.

Introduzione

Nel 1746, Hamburger¹ descrisse per la prima volta un tumore maligno a localizzazione duodenale^{2,3}, seguito da Morgagni nel 1767^{4,5}. Il numero totale di casi descritti fino all'anno 2000 non sembra superare il migliaio^{2,3}, nonostante il sempre più comune impiego delle indagini endoscopiche, radiologiche ed ecografiche⁶.

La rarità dei tumori maligni del duodeno in sede extra-ampollare²⁻⁹ rispecchia la bassa incidenza di neoplasie nell'intero intestino tenue, dato che risulta ancora più evidente dal confronto con il colon-retto.

Le problematiche tuttora aperte e meritevoli di approfondimento riguardano soprattutto la possibilità di una diagnosi precoce, data la scarsa e aspecifica sintomatologia e la difficoltà di ispezione del duodeno distale, nonché il tipo di trattamento chirurgico ottimale, nelle poche forme realmente suscettibili di intervento radicale.

Pazienti e metodi

Presso la Unità Operativa "G. Marinaccio" e presso il Servizio di Endoscopia Digestiva della stessa, dal 1988

al 2004, sono stati ricoverati e/o sottoposti ad esofago-gastro-duodenoscopia, 29 pazienti portatori di una neoplasia dell'intestino tenue, benigna o maligna, epiteliale o mesenchimale, linfatica o non, primitiva o secondaria. Dodici pazienti erano portatori di una neoplasia maligna duodenale. L'incidenza è stata maggiore nel sesso maschile con un rapporto di 7:5 e con età media di 70 anni. Tranne due pazienti dimessesi volontariamente, tutti gli altri sono stati successivamente sottoposti ad intervento chirurgico, tre dei quali nei rispettivi reparti di provenienza. Nettamente predominanti sono state le neoplasie primitive; solo in un caso esordito con ematemesi e melena gravissime, operato d'urgenza, è stata fatta diagnosi di metastasi duodenali da carcinoma polmonare e il paziente è stato sottoposto alla sola duodenotomia esplorativa. Tutti gli undici pazienti con neoplasia primitiva, hanno riferito in anamnesi un lungo periodo di tempo in cui la sintomatologia è stata alquanto scarsa e aspecifica: dolenzia addominale, dispepsia, nausea con saltuari episodi di vomito, tendenza alla stipsi. Ciò che ha portato il paziente al ricovero in urgenza o comunque al sottoporsi ad una EGDS è stato l'improvviso aggravarsi o modificarsi della sintomatologia preesistente e/o la comparsa ex-novo di ittero o emorragia digestiva. Infatti, in tre pazienti si è avuto un primo episodio di melena ed in altri due pazienti la comparsa di melena si è associata ai sintomi di un'occlusione intestinale alta, trattandosi nel primo caso di neoplasie ampiamente ulcerate, nel secondo di neoplasie stenose e

Pervenuto in Redazione Maggio 2006. Accettato per la pubblicazione Luglio 2006.

Per la corrispondenza: Dott. Ippazio Ugenti, Via Davanzati 14, 70121 Bari (e-mail:ippazio.ugenti@fastwebnet.it).

ulcerate in superficie.

Negli altri sei pazienti, la neoplasia, fortemente stenotica si è primitivamente manifestata con un quadro di occlusione intestinale alta: dolore addominale ingravescente, vomito biliare incoercibile, progressiva chiusura dell'alvo, ittero ostruttivo.

Considerato, pertanto, il dato anamnestico e la sintomatologia attuale, tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad EGDS, esame di prima scelta per minore invasività e rapidità di esecuzione, nonché per la possibilità di diagnosi istologica su prelievo biotico.

La diagnosi di neoplasia duodenale è stata fatta in 10 pazienti e l'aspetto endoscopico ha giustificato in pieno la gravità della sintomatologia. Solo in alcuni pazienti l'iter diagnostico è stato completato con l'esecuzione di un esame radiologico dell'esofago-stomaco-duodeno con pasto baritato e/o di una tomografia assiale computerizzata; se l'esame radiologico ha permesso la diagnosi di una neoplasia, anch'essa stenotica, dell'angolo duodeno-digiunale, non individuata con l'EGDS standard, la TAC, ha solo confermato la diagnosi endoscopica e radiologica, oltre a definire lo staging preoperatorio, rivelandosi così, indagine di II scelta nelle neoplasie duodenali. Nell'insieme, endoscopia e radiologia, hanno permesso la diagnosi nella totalità dei casi e otto pazienti con neoplasia primitiva sono stati sottoposti ad intervento chirurgico d'elezione. Sostanzialmente interessati con pari incidenza il bulbo ed il II duodeno; solo in una paziente la neoplasia è insorta nella IV porzione duodenale; per tutti la diagnosi istologica è stata di adenocarcinoma. In quattro pazienti, l'intervento chirurgico ha avuto intento di radicalità; sono state, infatti, eseguite tre DCP e una resezione dell'angolo duodeno-digiunale. L'impossibilità a compiere una chirurgia radicale ha portato ad eseguire in cinque pazienti un intervento palliativo di gastroenteroanastomosi (GEA), atto a risolvere la complicità occlusiva. In uno di essi si è avuta, a distanza di poco tempo, la comparsa di ittero, per cui il paziente è stato sottoposto a colecistodigiunostomia.

Il decorso postoperatorio è stato privo di complicanze, tranne in un paziente sottoposto a GEA, che ha presentato melena, per sanguinamento dalla anastomosi, arrestatosi spontaneamente. Tutti i pazienti sono stati dimessi in buone condizioni generali.

La sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad intervento palliativo è stata estremamente breve, non superando i 5 mesi. La paziente sottoposta a resezione dell'angolo duodeno-digiunale è deceduta a 2 anni dall'intervento, per carcinosi peritoneale.

Discussione

Il carcinoma del duodeno in sede extra-ampollare rappresenta, nelle varie casistiche, meno dello 0,5% di tutti i tumori maligni gastroenterici^{3,7,8,10}. Nonostante l'esigua lunghezza, il duodeno è però il tratto di intestino

tenue più frequentemente sede di neoplasia con percentuali che vanno dal 30 al 50%^{3,6,10} rispetto al digiuno (23%) e ileo (16%)⁹.

Jefferson nel 1916 già osservava come il duodeno fosse "inch by inch, the tract of the small intestine with the highest incidence of cancer"⁶.

C'è comune accordo sui motivi – rapidità di transito, sterilità del contenuto e quindi minore formazione di sostanze cancerogene, altissima concentrazione del sistema enzimatico della benzopirene idrossilasi microsomiale con capacità neutralizzante sui cancerogeni, produzione di immunoglobuline, rapido turn over della mucosa, alcalinità endoluminale – che rendono l'intero intestino tenue più resistente all'insorgenza di carcinoma^{2,11}. Non è invece ancora spiegato il motivo della maggiore incidenza nel duodeno, da attribuire secondo alcuni autori alle sostanze a possibile azione cancerogena contenute nei succhi biliare e pancreatico, dato questo avvalorato dalla prevalenza del tumore in sede peri e infra ampollare³⁻⁶, ma negato da alcuni modelli sperimentali in cui la diversione della bile non modifica la distribuzione fra duodeno, digiuno e ileo¹¹.

Dai dati della Letteratura emerge un pari interessamento nei due sessi e un picco di incidenza intorno ai 60 anni^{3,5}. Nella maggioranza dei casi si tratta di adenocarcinomi^{5,6}, ma sono descritti anche sarcomi e tumori ad origine dalle cellule cromaffini³. Cheung et al.¹⁰ hanno descritto un caso di adenoma tubulo-villoso che in corso di trasformazione neoplastica ha presentato sia caratteristiche di neoplasia endocrina, che di carcinoma scarsamente differenziato, come ad avvalorare la possibile esistenza di una primitiva cellula staminale indifferenziata capace di differenziarsi in più direzioni.

L'adenocarcinoma può insorgere ex novo dall'epitelio del Lieberkuhn della mucosa^{5,6} o meno frequentemente può insorgere su lesioni benigne preesistenti⁵. Akino et al.¹² descrivono un raro caso di carcinoma duodenale originatosi dalle ghiandole del Brunner, la cui origine è stata studiata con la ricerca immunoistochimica della mucina.

Vengono riportate due principali forme macroscopiche: una infiltrante, con possibile conseguente stenosi, più frequente nelle localizzazioni sottoampollari ed una vegetante ed ulcerata nelle forme sovra e peri ampollari^{2,3,5}. Nella Letteratura, è presente una sola descrizione di adenocarcinoma con le caratteristiche macroscopiche di un tumore sottomucoso¹³.

Nel 1894, Pic¹⁴ ha proposto una prima classificazione topografica di queste neoplasie riconoscendo come sedi quella sovra, infra e periampollare, la prima delle quali in assoluto la meno coinvolta^{5,6}, mentre la periampollare è la più rappresentata; dati questi forse sovrastimati vista l'erronea inclusione nelle forme periamopollari delle neoplasie aventi origine dalla papilla o dalla testa del pancreas⁶.

Ancora più precisa, soprattutto per i risvolti prognostici che questa può avere, la classificazione che distingue le

neoplasie a seconda del tratto duodenale (D1, D2, D3, D4, angolo di Treitz) coinvolto, avendo questi origine embriologica diversa ^{2,6}.

La vaga e aspecifica sintomatologia iniziale – dispepsia, anoressia, dolore intermittente, singhiozzo, vomito ^{2,3} – indirizza verso le più comuni patologie benigne ⁷ e pertanto rende solitamente tardiva la diagnosi di carcinoma duodenale, soprattutto nelle forme più distali, con ovvie ripercussioni sulle condizioni generali del paziente e sulla possibilità di intervento chirurgico radicale ². I segni più specifici sono propri delle fasi avanzate e sono il dolore costante e l'anemia cronica ^{7,8}. Raramente, nelle forme molto avanzate, la stenosi può comportare quadri di occlusione intestinale alta ³, così come, in questa fase possono essere presenti l'ittero e il reperto di una massa palpabile ⁵. Singolare risulta il caso descritto da Okamoto et al. ¹⁵ di un carcinoma "early", peduncolato del duodeno sovrapollare, che per compressione sulla papilla si è manifestato con un quadro clinico, ematochimico e radiologico di pancreatite acuta.

L'insieme dei sintomi descritti suggerisce l'esofagogastroduodenoscopia come indagine di prima scelta, ancorché gravata da grossi limiti nello studio del duodeno più distale ²⁻⁸. Ancora poco diffusa, l'enteroscopia, ovvero l'uso di uno strumento a fibre ottiche abbastanza lungo da raggiungere l'angolo di Treitz, che sarebbe dirimente nel 100% dei casi, pur presentando, proprio in questi pazienti, difficoltà di esecuzione ^{2-5,7}. In caso di EGDS negativa o di diagnosi relativa a patologia benigna, qualora il quadro clinico non sia completamente chiarito o la sintomatologia persista nonostante la terapia, andrebbe comunque eseguito l'esame radiologico con pasto baritato del tubo digerente, con particolare attenzione alle ultime porzioni duodenali e all'angolo di Treitz ⁷. Se integrati, endoscopia ed esame radiologico permettono la diagnosi nell'80% dei casi di carcinoma duodenale ⁶; d'altro canto l'esame radiologico potrebbe far individuare eventuali ulteriori neoplasie misconosciute vista la possibilità di forme sincrone e metacrone nel rimanente piccolo intestino ².

L'ecografia ¹⁶ e la Tac, di scarso ausilio nella diagnosi della malattia primitiva, diventano fondamentali nella ricerca di metastasi a distanza e per la stadiazione; in quest'ottica potrebbe diventare indagine di I scelta l'ecoendoscopia ^{2-6,8} che raggiunge un'accuratezza prossima al 100% per quanto riguarda l'invasione parietale e del 66% per quanto riguarda il coinvolgimento linfonodale ^{3,5,8}. L'angiografia, solitamente eseguita in previsione di un intervento radicale, permette di discriminare forme poco vascolarizzate come l'adenocarcinoma, da forme a ricca componente vascolare come i tumori mesenchimali e i carcinoidi ³.

Nelle neoplasie perivateriane o comunque nei casi con ittero l'esecuzione di una ERCP e/o di una PTC permette di evidenziare un eventuale coinvolgimento della via biliare principale ^{5,6}.

La frequente insorgenza di un cancro su polipo o su

lesioni polipoidi, anche in associazione a svariate sindromi, ereditarie o meno, nonché la possibile comparsa in corso di malattia celiaca dell'adulto o in corso di morbo di Crohn, giustificano un attento follow up radiologico ed endoscopico in questi pazienti, al punto che, qualora si intervenga chirurgicamente per altra causa, diventa d'obbligo l'esplorazione endoscopica intraoperatoria del duodeno, nonostante la negatività delle indagini preoperatorie ¹⁷.

La duodenocefalopancreasectomia (DCP) ovvero la resezione duodenale segmentaria con intento radicale, è sempre da preferire, quando possibile, rimandando all'intervento palliativo di derivazione digestiva e/o biliare i pazienti che giungono in condizioni generali e locali di inoperabilità.

Fino agli anni '70, la DCP è stato il solo intervento proposto, indipendentemente dalla sede del cancro, per la possibilità di linfadenectomia allargata che esso permette. Successivamente alcuni autori hanno proposto interventi di resezione segmentari nelle neoplasie sottoampollari e interventi di resezione gastrica estesa al bulbo duodenale nelle forme bulbari, evitando così un intervento, la DCP, gravato da una maggiore morbidità ⁵. I dati hanno poi evidenziato come la sopravvivenza nei due gruppi di pazienti sia sovrapponibile, per cui l'estensione della linfadenectomia ha perso l'importanza di un tempo per la prognosi. D'altro canto, la scelta dovrebbe essere più condizionata dalla compromissione degli organi contigui, più frequente nelle forme del I e II duodeno e in gran parte dovuta al ritardo con cui si arriva alla diagnosi.

Pertanto, nei tumori resecabili, il tipo di intervento, DCP vs resezione, dovrebbe essere indicato più dalla sede e dalla stadiazione del tumore ^{5,6} che dalla necessità di una estesa linfadenectomia. Allo stato attuale la maggior parte degli autori concorda nell'indicare la DCP nelle neoplasie del I e II duodeno e gli interventi di resezione nelle forme che interessano il III e IV duodeno, ivi compreso l'angolo di Treitz. Sempre la DCP se vi è associazione con la poliposi multipla familiare, la sindrome di Peutz Jeghers ed il morbo celiaco ⁵. Nelle resezioni della IV porzione duodenale e dell'angolo duodeno-digiunale, rimane oggi controversa la sede dell'anastomosi duodeno-digiunale, per alcuni da posizionare a destra dell'asse vascolare mesenterico, ciò garantirebbe una maggiore radicalità oncologica ⁷ e una migliore vascolarizzazione del moncone duodenale ², secondo altri da posizionare a sinistra, evitando così possibili lesioni dell'area papillare nelle manovre di trazione ⁷, sempre salvaguardando la radicalità oncologica.

Nelle forme "early", è da considerare la possibilità di escissione della neoplasia, per via endoscopica ^{6,18-21} con risultati a distanza sovrapponibili alla chirurgia senza sequele in termini di morbidità e mortalità ⁶ e con un buon margine di sicurezza, se l'escissione viene preceduta da una ecoendoscopia ¹⁹.

Dimensioni, grading, infiltrazione degli organi vicini

sembrano avere maggiore importanza nella prognosi^{3,6,8} mentre per alcuni autori non sembra essere particolarmente significativo lo stato di compromissione linfonodale e gli stessi propongono una linfadenectomia meno aggressiva⁷.



Fig. 1: Neoplasia bulbare stenosante: endoscopia.

La percentuale di sopravvivenza a 5 anni per i tumori del I e II duodeno è compresa tra il 17 e il 25% a fronte di percentuali che in alcune casistiche toccano il 75% nelle neoplasie del III e IV duodeno^{2,7} e questi dati solo in parte possono essere spiegati da una minore tendenza a dare metastasi linfonodali da parte dei tumori più distali. Sembrano avere più importanza le diversità embriologiche nello sviluppo del duodeno prossimale rispetto alla III e IV porzione (foregut vs midgut), avendo le neoplasie del I e II duodeno una maggiore tendenza all'invasione delle strutture vicine, pancreas e via biliare, di comune origine embriologica^{3,7}. Altri autori² ritengono che la diversa aggressività sia dovuta ad un diverso comportamento biologico che rende i tumori del duodeno distale più simili ai tumori del digiuno e dell'ileo, considerati comunemente a malignità ridotta. Pertanto in questi casi resezioni segmentarie con margine di clearing maggiore di 2cm garantirebbero la radicalità dell'intervento e una prognosi a distanza relativamente buona. D'altro canto è importante sottolineare che anche il tipo di intervento influisce sulla sopravvivenza globale, dal momento che la DCP è gravata da maggiori complicanze intra e post operatorie⁷, in pazienti che spesso presentano già al momento della diagnosi condizioni generali scadenti⁶. Allo stato attuale, non ci sono ancora dati significativi riguardo l'efficacia della chemioterapia adiuvante con acido folinico e 5 fluorouracile⁷ nonché della radioterapia con chemiosensibilizzazione con 5FU³, per cui la chirurgia radicale deve comunque rappresentare l'obiettivo da perseguire a fronte di una diagnosi quanto più precoce.

Riassunto

Gli autori riportano 12 casi di tumori maligni del duodeno in sede extra-ampollare e sottolineano la rarità di questa patologia. In accordo con i dati della Letteratura, l'endoscopia tradizionale è risultata essere la principale indagine diagnostica, visti i sintomi digestivi, aspecifici, che i pazienti presentano; pur tuttavia, gli autori mettono in evidenza l'importanza dell'endoscopia "longue" e dell'endoscopia integrata dall'esame radiologico del duodeno nei pazienti che non hanno avuto benefici dalla terapia e con esofagogastroduodenoscopia negativa per neoplasia. La duodenocefalopancreasectomia e la resezione duodenale segmentari sono gli interventi proposti in base alla localizzazione del tumore. I migliori risultati per la prognosi si possono ottenere solo con la diagnosi precoce e con l'intervento chirurgico radicale, vista la inefficacia in termini di sopravvivenza della chemio e radioterapia.

Bibliografia

- 1) Hamburger citato da Carloni A. et al e da Pozzetto B. et al.
- 2) Carloni A, Perri S, Gola P, Lotti R, Caterino G, Altilia F, Schietroma M, Citone G: *L'adenocarcinoma della giunzione duodenodigiunale. Presentazione di due casi clinici e revisione della letteratura*. Ann Ital Chir, 2000; 71(1):133-38.
- 3) Pozzetto B, Guarino G, Tonello C, Liguori G: *Trattamento dell'adenocarcinoma del duodeno: presentazione di quattro casi clinici e revisione della letteratura*. Chir Ital, 2002; 54(2):195-201.
- 4) Morgagni: citato da Di Marco et al.
- 5) Di Marco L, Berghenti M, Felloni M: *Adenocarcinoma primitivo della II porzione duodenale*. Ann Ital Chi, 2003; 74(5):573-76; discussion 576-77.
- 6) Santoro E, Sacchi M, Scutari F, Carboni F, Graziano F: *Primary adenocarcinoma of the duodenum: treatment and survival in 89 patients*. Hepatogastroenterology, 1997; 44(16):1157-163.

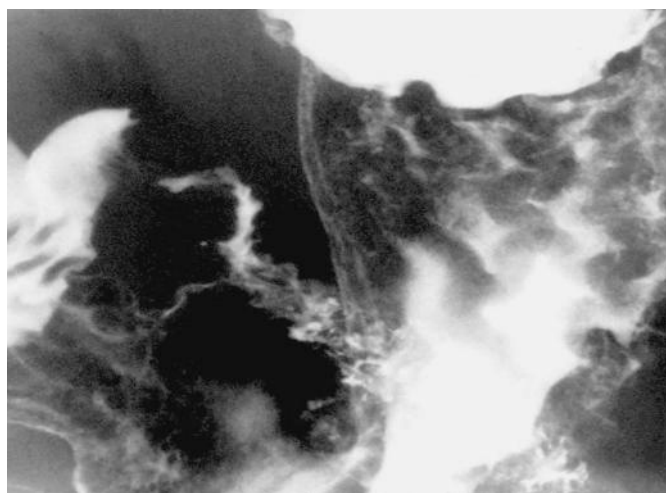


Fig. 2: Neoplasia dell'angolo duodeno digiunale: radiologia standard.

- 7) Pulcini G, Biasca F, Lanzi S, Piardi T, Pouche A: *Tumore maligno primitivo della IV porzione duodenale esteso all'angolo di Treitz. Descrizione di un caso clinico.* Ann Ital Chir, 1999; 70(1):105-10.
- 8) Tocchi A, Mazzoni G, Puma F, Piccini M, Cassini D, Battelli E, Tagliacozzo S: *Adenocarcinoma of third and fourth portions of the duodenum.* Arch Surg, 2003; 138(1):80-85.
- 9) Dabaja BS, Suki D, Pro B, Bonnen M, Ajani J: *Adenocarcinoma of the small bowel: presentation, prognostic factors, and outcome of 217 patients.* Cancer, 2004; 101(3):518-26.
- 10) Cheung O, Kandil H, Moser AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Finkelstein SD: *Primary duodenal carcinoma showing divergent growth patterns as determined by microdissection-based mutational genotyping.* Arch Pathol Lab Med., 2003; 127(7):861-64.
- 11) Gallone L, Galliera M: *Chirurgia VII edizione cap. 50: Intestino tenue – Tumori maligni: 1565-570.*
- 12) Akino K, Kondo Y, Ueno A, Yamazaki K, Hosokawa M, Shimoji H, Adachi T, Honda S, Ichiyangi S, Akahonai Y, Fujisawa Y, Takahashi H, Arimura Y, Endo T, Imai K: *Carcinoma of duodenum arising from Brunner's gland.* J Gastroenterol, 2002; 37(4):293-96.
- 13) Kojima Y, Kobayashi T, Note M, Nakagawara G, Kato T, Kohli Y, Sugihara H, Imamura Y: *A case of duodenal carcinoma presenting as a submucosal tumor.* Surg Today, 1992; 22(4):357-62.
- 14) Pic: citato da Di Marco L. et al e da Santoro E. et al.
- 15) Okamoto Y, Fujii M, Tateiwa S, Sakai T, Ochi F, Sugano M, Oshiro K, Okabayashi Y: *Pedunculated early carcinoma of supra-ampullary duodenum presenting as acute pancreatitis.* Int J Gastrointest Cancer, 2002; 31(1-3):185-89.
- 16) Iki K, Nogami A, Harada H, Echigo M, Kiyama T, Tsunoda T, Eto T: *Primary adenocarcinoma of the duodenum demonstrated by ultrasonography.* J Gastroenterol, 2001; 36(3):195-99.
- 17) Mansari OE, Parc Y, Lamy P, Parc R, Tiret E, Beaugerie L: *Adenocarcinoma complicating Crohn's disease of the duodenum.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001; 13(10):1259-260.
- 18) Tanaka Y, Tokunaga K, Katsuragawa K, Yoshiura K, Naitoh M, Kino K, Tsuru M, Matsumoto K, Fukazawa T, Kuroiwa K, Sakagawa K, Sawabe M, Takubo K, Esaki Y: *Early carcinoma of the distal second part of the duodenum treated by wedge resection.* J Clin Gastroenterol, 1999; 28(1):67-69.
- 19) Yoshimoto T, Akahoshi K, Nakanishi K, Nawata H: *Endoscopic removal of a pedunculated early duodenal cancer: diagnostic value of endoscopic ultrasound.* Acta Gastroenterol Belg, 2002; 65(1):52-54.
- 20) Oka S, Tanaka S, Nagata S, Hiyama T, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K: *Clinicopathologic features and endoscopic resection of early primary nonampullary duodenal carcinoma.* J Clin Gastroenterol, 2003; 37(5):381-56.
- 21) Nagashima R, Mitsuhashi H, Anzai-Takeda Y, Fukase Y, Saito H: *Duodenal cancer.* Gastrointest Endosc, 2004; 59(4):542.

